

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-313573

(43)Date of publication of application : 09.12.1997

---

(51)Int.Cl.

A61J 3/02

B02C 19/18

---

(21)Application number : 08-133917

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 28.05.1996

(72)Inventor : ABE YASUAKI

URAKAWA MOTOHIRO

---

## (54) CRUSHING METHOD OF ADHESIVE/COHESIVE DRUG

### (57)Abstract:

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To prevent fixing of a drug in a crusher and to improve crushing efficiency by crushing an adhesive/cohesive drug at a temperature not higher than specific one.

**SOLUTION:** When an adhesive/cohesive drug with about 3-3.5MPa of tensile strength is to be pulverized, for instance, drug powder with the average particle diameter of about 5-200 $\mu$ m is preliminarily dipped into liquid nitrogen to be sufficiently cooled, then continuously fed through a supply port to a crusher together with liquid nitrogen. The crusher is kept in a temperature not higher than about -10° C, for instance from -10 to -100° C, during crushing. The process is repeated until the powder comes to be a desired size. Adhesive/cohesive drugs to which this crushing method applies are, for instance, diethyl 4-[(2R, 4S)-1,2,4,5-tetrahydro-4-methyl-7,8-methylenedioxy-5-oxo-3-benzothiepin-2-carboxamide]benzyl phosphate etc.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-313573

(43) 公開日 平成9年(1997)12月9日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 J 3/02			A 6 1 J 3/02	A
B 0 2 C 19/18			B 0 2 C 19/18	A

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 4 頁)

(21) 出願番号 特願平8-133917

(22) 出願日 平成8年(1996)5月28日

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 阿部 保明

兵庫県宝塚市伊予志3丁目1-6

(72) 発明者 浦川 元宏

大阪府池田市五月丘5丁目1-3 武田薬品五月丘寮

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

(54) 【発明の名称】 付着・凝集性医薬品の粉碎法

(57) 【要約】

【課題】 付着・凝集性の強い物質の粉碎は、粉碎機内での碎料や粉碎物の固着、閉塞のために困難であった。

【解決手段】 本発明は、粉碎機を閉塞するために従来は粉碎不可能であった付着・凝集性医薬品を冷却下(-10℃)で粉碎を行うことにより該医薬品の微粒化を可能とするものである。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】付着・凝集性医薬品を約 $-10^{\circ}\text{C}$ 以下で粉砕することを特徴とする粉砕法。

【請求項2】付着・凝集性医薬品が約 $2\sim 5\text{MPa}$ の引張強度を示す物質である請求項1記載の粉砕法。

【請求項3】付着・凝集性医薬品がジエチル4-[(2R, 4S)-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド]ベンジルホスフェイトである請求項1記載の粉砕法。

【請求項4】付着・凝集性医薬品がN-(1-ナフタレンスルホニル)-(3S)-L-イソロイシン-L-トリプトファンである請求項1記載の粉砕法。

【請求項5】平均粒子径が約 $2\sim 20\mu\text{m}$ のジエチル4-[(2R, 4S)-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド]ベンジルホスフェイト粉末。

【請求項6】平均粒子径が約 $1\sim 5\mu\text{m}$ のN-(1-ナフタレンスルホニル)-(3S)-L-イソロイシン-L-トリプトファン粉末。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、付着・凝集性を有する医薬品の粉砕法に関する。また、本発明法により得られる医薬品の微粉末に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来より、医薬品粉末の粒子サイズは、製剤設計において配合性や薬物動態に大きく影響するファクターとして知られており、その性状や薬効に応じて所望の製剤を得るために製造工程で適宜調整されている。しかしながら、付着・凝集性医薬品については、碎料あるいは破砕物が粉砕機内で器壁に付着したり、ブロック状になって固着して、閉塞を起こしてしまう為、所望の粉砕品を得ることは不可能であった。一方、低温粉砕法は、従来よりプラスチックやゴム等の弾性を有する物質を低温脆性を利用して粉砕する技術として、また熱に不安定な医薬品あるいは医薬組成物を変性させることなく粉砕する技術(特開昭61-236721号公報)として知られていた。しかし、付着・凝集性医薬品の粉砕方法は樹立されていなかった。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記のとおり、付着・凝集性医薬品は粉砕による微粒子化が行えないため、目的とする薬理学的あるいは製剤学的な機能が得られず、商品化できないケースが多々ある。この為、粉砕機内での固着を回避し、効率良く付着・凝集性医薬品の粉砕を行える方法が切望されている。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、付着・凝

集性医薬品の粉砕機内における閉塞を防ぐための方法を種々検討した結果、これらの医薬品を低温下で粉砕を行うことにより、固着するという現象が回避され、粉砕機内で閉塞することなく粉砕することができる事を見だし、本発明を完成した。すなわち、本発明は、(1)付着・凝集性医薬品を約 $-10^{\circ}\text{C}$ 以下で粉砕することを特徴とする粉砕方法である。また、本発明は(2)平均粒子径が約 $2\sim 20\mu\text{m}$ のジエチル4-[(2R, 4S)-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド]ベンジルホスフェイト粉末および(3)平均粒子径が約 $1\sim 5\mu\text{m}$ のN-(1-ナフタレンスルホニル)-(3S)-L-イソロイシン-L-トリプトファン粉末に関する。

【0005】本発明における付着・凝集性医薬品とは、一般に圧縮成形時の引張強度が高い医薬品、より具体的にはその引張強度が約 $2\sim 5\text{MPa}$ (メガパスカル)の範囲にあるような医薬品をいう。なお、引張強度の試験法には種々のものがあるが、ここでは室温下での圧裂引張試験における引張強度を採用している。具体的には、付着・凝集性医薬品を単独で圧縮成形した成型物を試料として、ジャーナル オブ ファーマシューティカルサイエンス(Journal of Pharmaceutical Sciences) 59巻No. 5, 687~691頁に報告されている試験方法に準じて引張強度を決定した。この場合の試料としては、医薬品 $200\text{mg}$ を $98\text{MPa}$ で直径 $8.0\text{mm}$ の錠剤に圧縮成形したものをを用いる。本発明粉砕法において特に対象として着目される付着・凝集性医薬品としては、例えば融点が $100^{\circ}\text{C}$ 以上、好ましくは $150^{\circ}\text{C}$ 以上であるような融点が比較的高い、熱に対して安定、含水率が低い(好ましくは $0.5\%$ 以下)、吸湿性がほとんど無い、また結晶性物質では残留溶媒が少ない(好ましくは $0.5\%$ 以下)等の物性を有する医薬品が挙げられる。また、分子量が $1000$ 以下の比較的低分子の化合物も好ましい対象である。このような医薬品の具体的な例としては、例えば(2R, 4S)-(一)-N-[4-(ジエトキシフォスフォルル)フェニル]-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド(特開平4-364719号公報)やN-(1-ナフタレンスルホニル)-(3S)-L-イソロイシン-L-トリプトファン(特開平7-101924号公報)が挙げられる。

【0006】本発明粉砕法に用いる際のこれら医薬品の形状(形、大きさ等)については特に限定はなく、使用する粉砕機に適するものであれば特に限定はないが、微粉砕する場合には予め目的とする微粉末の $2\sim 100$ 倍程度の粒径となるように粗粉砕しておくことが望ましい。本発明粉砕法に用いる粉砕機の機種には特に限定はなく、ハンマーミル、ディスクミル等の衝撃式粉砕機や、

ジェット粉碎機等の乾式微粉砕機の範囲に入るものが好ましく使用できる。また、材質的には $-10^{\circ}\text{C}$ 以下から $-200^{\circ}\text{C}$ 程度の冷却下において脆性破損を起こさない金属であることが好ましい。本発明における粉碎法は、被粉碎試料(砕料)および粉碎室内を冷却後、 $-10^{\circ}\text{C}$ 以下に冷却下砕料を粉碎する工程からなる。粉碎工程は冷却下に行う点を除き自体公知の粉碎手段に従い、粉碎条件は用いる粉碎機および砕料の特性に応じて適宜選択される。砕料の冷却方法としては、砕料と冷媒(液体窒素、ドライアイス等)を適当な混合比で混合する、液体窒素等の液状冷媒中に浸漬する、あるいは二酸化炭素や窒素等の低温気化ガス中にさらす方法などが挙げられる。また、粉碎機も同様に、ドライアイス、液体窒素これらの低温気化ガス等、固状、液状あるいはガス状の冷媒を、適宜粉碎室内に供給して冷却すればよい。なお、用いる冷媒としては、粉碎工程であるいは粉碎後に粉碎物から薬学的に許容できる範囲にまで容易に除去可能であるか、あるいは自体無害であるものが望ましい。

【0007】粉碎時の冷却方法としては、冷却された砕料を冷媒と混合して粉碎機へ供給するか、あるいは粉碎室への流入ガスに冷媒を混入するか、冷媒を流入ガスとして連続的に粉碎室内に供給する方法等が一般的でありかつ有効であるが、必ずしもこれらに限定されるわけではなく、粉碎室内を所望の温度に保持できるいずれの方法を用いてもよい。この際、砕料の特性、粉碎量、使用する粉碎機に応じて、冷却媒体の供給量を適宜調節することで、粉碎室内の砕料の温度をコントロールすればよい。粉碎中の粉碎室内の温度は約 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $-200^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは約 $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $-100^{\circ}\text{C}$ の冷却状態に保持される。また、砕料の特性、粉碎量に応じて、所望の粒子サイズになるまで上記粉碎法により繰り返しあるいは組み合わせて粉碎すること、あるいは閉回路粉碎を行うことも本発明の範囲内である。さらに、得られる粉碎物が吸湿する可能性を有する場合、予め粉碎物回収部に乾燥空気などを送風する等の方法で、除湿下に粉碎物温度を室温まで高めてから回収することが望ましい。このような本発明粉碎法により得られる医薬品の微粉末は、従来品よりも粒子サイズが小さく、表面積が大きい点で、製剤の小型化や速溶化などの製剤設計上有用であり、また生体での吸収速度の向上等の薬物動力学上の有用性でも期待できる。

#### 【0008】

【発明の実施の形態】本発明粉碎法の具体的な例示としては、例えば引張強度が約3～3.5MPaの付着・凝集性医薬品の微粉化する場合、例えば平均粒子径約 $5\sim 200\mu\text{m}$ (レーザー回折粒度測定器)の該医薬品粉末を予め液体窒素に浸して十分に冷却後、液体窒素と共に粉碎機の粉体供給口から装置内部に連続的に供給し、粉碎室内部を $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $-100^{\circ}\text{C}$ に保ちながら粉碎を行う。必要に応じてこの操作を、粉碎物が所望の粒子サイ

ズ(例えば、平均粒子径約 $1\sim 20\mu\text{m}$ 、砕料の約12.5v/v%以下)となるまで繰り返し、医薬品の微粉末を得る。

#### 【0009】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、これらの例示はいずれも本発明を限定するものではない。

#### 実施例1

質量中位径 $105\mu\text{m}$ (レーザー回折粒度測定器で測定)の(2R,4S)-(–)-N-[4-(ジエトキシフオスホリル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-4-メチル-7,8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド(引張強度:3.2MPa)50gを液体窒素に浸して冷却後、装置内部を冷却するために液体窒素と共にジェットミル(70AS型ジェットミル:パウレックス(株))の粉体供給口から連続的に供給し、粉碎した。粉碎中、粉碎室内部は $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $-40^{\circ}\text{C}$ に保ち、粉碎気流としては窒素ガス(粉碎用窒素圧力 $6.0\text{kgf/cm}^2$ )を用いた。その結果、閉塞を起こすことなく、質量中位径 $6\mu\text{m}$ の粉碎品を得た。

#### 【0010】実施例2

実施例1に準じて質量中位径 $8\mu\text{m}$ (レーザー回折粒度測定器で測定)N-(1-ナフタレンスルフォニル)-(3S)-L-イソロイシル-L-トリプトファン(引張強度:3.3MPa)を、低温粉碎システムGOBLIN(奈良機械製作所(株))を用い、回転数16200rpm、スクリーン孔径3mmで、低温粉碎を行った結果、閉塞を起こすことなく、質量中位径 $2\mu\text{m}$ の粉碎品を得ることができた。なお、粉碎中の粉碎室内部温度は $-10^{\circ}\text{C}$ ～ $-20^{\circ}\text{C}$ に保った。

#### 実施例3

実施例1のジェットミルの代わりにディスクミルを用い、粉碎室内部を約 $-100^{\circ}\text{C}$ に保った以外は、実施例1と同様の手法で(2R,4S)-(–)-N-[4-(ジエトキシフオスホリル)フェニル]-1,2,4,5-テトラヒドロ-4-メチル-7,8-メチレンジオキシ-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミドの粉碎を行った結果、閉塞を起すことなく、質量中位径 $20\mu\text{m}$ の粉碎品を得た。

#### 【0011】比較例1

実施例1の比較対照実験として、粉体供給口からは被粉碎物だけを供給し、常温下に粉碎を試みた。なお、他の条件は実施例1と同様とした。その結果、粉体供給ノズル部および粉碎室壁面で著しい固着が見られ、閉塞して粉碎が不可能となった。

#### 比較例2

実施例2の比較対照実験として、粉体供給口からは被粉碎物だけを供給し、常温下に粉碎を試みた。なお、他の条件は実施例2と同様とした。その結果、粉体供給ノズ

ル部で著しい固着が見られ、閉塞して粉碎が不可能となった。

【00012】

【発明の効果】本発明粉碎法は、粉碎機内を $-10^{\circ}\text{C}$ 以下に冷却下に保持することにより、粉碎時の粒子-壁面間および粒子-粒子間の衝突によって粒子に力が加わり固まる、すなわち固着するという現象を回避し、従来閉塞させるため粉碎不可能であった付着・凝集性を有する粉碎対象物質を、通常用いられている種々の粉碎機により連続して粉碎することを可能にした。さらに、本粉碎

法により繰り返し粉碎するあるいは閉回路粉碎を行うことも可能であり、これにより従来限界とされてきた粒子径よりも細かい粒子の付着・凝集性医薬品を得ることが可能になる。本発明により得られる医薬品の微粉末は、従来品よりも粒子サイズが小さく、表面積が大きいという点で、製剤の小型化や速溶化などの製剤設計上、あるいは生体での吸収速度の向上が期待できる等の薬物動力学上優れた性質を有し、従来にない優れた製剤の開発に大いに貢献する。